



MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE EPO - DG 1
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

30.09.1999

4



REC'D 12 OCT 1999	
WIPO	PCT

(61)

EP 99 / 5459

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. FI98A000186

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li

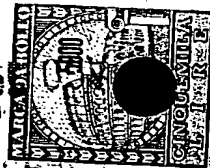
30 AGO. 1999

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Ing. DI CARLO

Michael Carlini

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVATO



marca
da
bollo

A. RICHIEDENTE (I)

MENARINI RICERCHE S.P.A.

1) Denominazione **POMEZIA (ROMA)** codice **01550001000**
Residenza _____
2) Denominazione _____ codice _____
Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

BRIGHENTI LIVIO

cognome e nome _____ cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A.**
via **L. NO A. VESPUCCI** n. **24** città **FIRENZE** cap **50123** (prov) **FI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____

gruppo/sottogruppo _____

Composti monociclici ad azione NK-2 antagonista e formulazioni che li contengono

IPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) **Altamura Maria** 3) **Guidi Antonio**
2) **Criscuoli Marco** 4) **Perrotta Enzo**

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIoglimento RISERVE Data N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____ ____/____/____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____ ____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc.	N. es.	PROV.	n. pag.	n. tav.	contenuto	allegato S/R	SCIoglimento RISERVE Data N° Protocollo
1)	2	PROV	61	00	riassunto con disegno principale, disegni	_____	____/____/____ ____/____/____
2)	0	PROV	00		disegno (obbligatorio se citato in descrizione)	_____	____/____/____ ____/____/____
3)	0	RIS			lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale	_____	____/____/____ ____/____/____
4)	0	RIS			designazione inventore	_____	____/____/____ ____/____/____
5)	0	RIS			documenti di priorità con traduzione in italiano	_____	____/____/____ ____/____/____
6)	0	RIS			autorizzazione o atto di cessione	_____	____/____/____ ____/____/____
7)	0				nominativo completo del richiedente	_____	____/____/____ ____/____/____

8) attestati di versamento, totale lire **novecentoquindicimila** obbligatorio

COMPILATO IL **31 07 1998**

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A.

CONTINUA S/NO **SI**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA S/NO **SI**

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI **FIRENZE** codice **48**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA **FI/98/A/186** Reg. A

L'anno millenovecento **novantotto** il giorno **cinque** del mese di **agosto**

Il (I) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. **01** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

nessuna

IL DEPOSITANTE

Livio Brighenti

L'UFFICIALE ROGANTE

18

N.G.

[illegible]

E. INVENTORI DESIGNATI

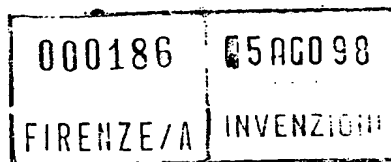
[illegible]

F. PRIORITÀ

[illegible]**SIGNA DEL (I) RICHIEDENTE (I)**

NOTARBARTOLO & GERVASI SPA

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA

FI/98/A/186

REG. A

DATA DI DEPOSITO

05/08/1998

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

MENARINI RICERCHE S.P.A.

Residenza

POMEZIA (ROMA)

D. TITOLO

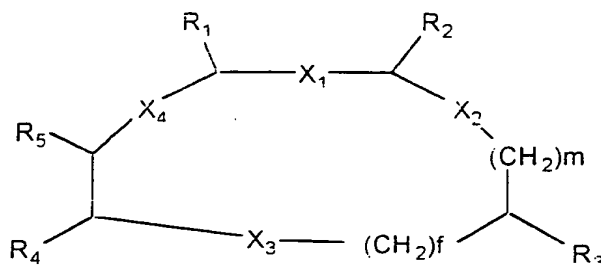
Composti monociclici ad azione NK-2 antagonista e formulazioni che li contengono

Classe proposta (sez./cl./scl/)

(gruppo/sottogruppo)

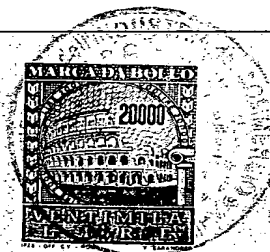
L. RIASSUNTO

La presente invenzione si riferisce a composti di formula (I)



e loro sali farmaceuticamente accettabili, aventi azione antagonista sul recettore NK2, a processi per la loro preparazione e a composizioni farmaceutiche che li contengono.

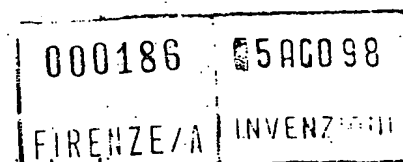
M. DISEGNO



UFFICIO PROVINCIALE DELL'INDUSTRIA
DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
FIRENZE

Ufficio Brevetti
H. Pizzioneri





Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal titolo:

Composti monociclici ad azione NK-2 antagonista e formulazioni che li contengono.

a nome : Menarini Ricerche S.p.A.

con sede in : Pomezia (Roma)

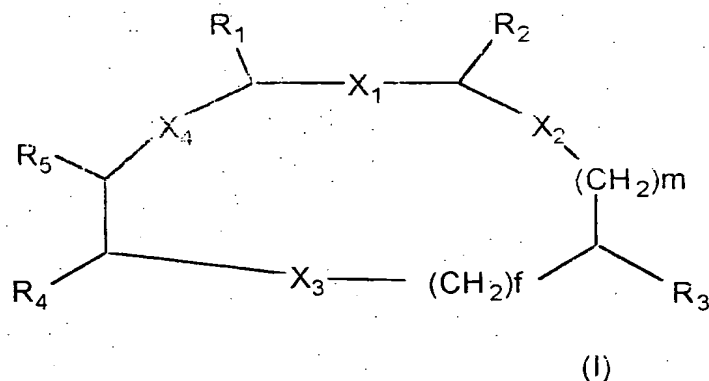
Inventori Designati: Maria Altamura, Marco Crisculi, Antonio Guidi,

Enzo Perrotta, Carlo Alberto Maggi

depositato il con il n°

Campo dell' invenzione

La presente invenzione si riferisce a nuovi composti aventi formula generale (I)



in cui :

X_1, X_2, X_3, X_4 possono essere uguali o diversi tra loro e rappresentano un gruppo scelto tra $-\text{CONR}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CH}_2\text{-NR}-$, $-\text{NR-CH}_2-$ ove R è H o un C₁₋₃ alchile o benzile;

f, m, uguali o diversi tra loro, rappresentano un numero scelto tra 0, 1 o 2;

R_1 ed R_2 , uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo $-(\text{CH}_2)_r-$

Ar dove $r = 0, 1, 2$ e dove Ar è un gruppo aromatico scelto tra

OFFICIO PROVINCIALE DELL'INDUSTRIA
 DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
 FIRENZE
 Ufficio Brevetti
 Il Funzionario



benzene, naftalene, tiofene, benztiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, eventualmente sostituito fino a 2 residui scelti tra C1-3 alchilici o alogenoalchilici, C1-3 alcossilici, C2-4 ammino alcossilici, alogeni, OH, NH₂, NR₆R₇, dove R₆ ed R₇ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno o C1-3 alchilico;

R₃ rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno,
- gruppi alchilici lineari o ramificati di formula C_nH_{2n+1} con n = 1-5 , gruppi cicloalchilici o alchilcicloalchilici di formula C_nH_{2n-1} con n = 5-9,
- gruppi (CH₂)_r-Ar₁ dove r = 0, 1, 2 e dove Ar₁ è un gruppo aromatico scelto tra benzene, naftalene, tiofene, benztiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, eventualmente sostituito fino a 2 residui scelti tra C1-3 alchilici o alogenoalchilici, C1-3 alcossilici o ammino alcossilici, alogeni, OH, NH₂, NR₆R₇, dove R₆ ed R₇ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno o C1-3 alchilico;

uno dei gruppi R₄ ed R₅ è idrogeno mentre l'altro è scelto nel gruppo costituito da:

- NR₁₈SO₂R₈, dove R₁₈ è un gruppo H oppure un gruppo C1-3 alchile ed R₈ rappresenta un gruppo C1-3 alchile, fenile, fenile sostituito con un gruppo C1-3 alchile,
- NR₉R₁₀, dove R₉ ed R₁₀, uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo: idrogeno, tetraidropiranil, tetraidrotiopiranil eventualmente

mono- o di-ossigenato sull'atomo di zolfo, pirrolidil, piperidil, pirrolidil eventualmente N-sostituito con un gruppo C₁₋₃ alchile o C₁₋₃ acile, piperidil eventualmente N-sostituito con un gruppo C₁₋₃ alchile o C₁₋₃ acile, (CH₂)_g-R₁₁ in cui g può essere 1,2,3 ed R₁₁ rappresenta un gruppo scelto fra CN, morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperidine N-sostituite con C₁₋₃ alchili, piperazine N-sostituite con un gruppo C₁₋₃ alchile o C₁₋₃ acile o metansolfonile o tosile, o un eterociclo aromatico scelto fra furano, tiofene, piridina, pirrolo, indolo, tiazolo, oppure, R₉ e R₁₀, uniti tra loro, formano, con l'atomo di azoto cui sono legati, un anello piperazinico eventualmente sostituito sull'azoto in 4 con un gruppo C₁₋₃ acile, metansolfonile o tosile, considerando che R₉ ed R₁₀ non possono essere contemporaneamente idrogeno,

- N(R₁₂)COR₁₃ in cui R₁₂ è idrogeno oppure un gruppo C₁₋₃ alchile, ed R₁₃ è scelto nel gruppo C₁₋₁₀ alchile; fenile eventualmente sostituito fino a 3 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F, Br, NH₂, OCH₃; piridina eventualmente sostituita fino a 2 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F, Br, NH₂, OCH₃; piridazina o pirazina eventualmente sostituite fino a 2 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F, Br, NH₂, OCH₃; o (CH₂)_h-R₁₄ in cui h può essere 1,2,3 e R₁₄ rappresenta un gruppo scelto fra guanidina, morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazina N-sostituita con C₁₋₃ alchile, teofillina, tetrazolo, 5-mercapto-tetrazolo, carbossimetilossi,

- CON(R₁₅)₂ in cui R₁₅ rappresenta una catena alchilica C₁₋₆, lineare



o ciclica, contenente uno o più gruppi polari scelti nel gruppo OH, NH₂ - (CH₂)_q-S-R₁₆ in cui q può essere 0,1,2 ed R₁₆ rappresenta un gruppo mono o di-glicosidico eventualmente protetto con uno o più gruppi C₁₋₃ acilici o sostituito con gruppi amminici o C₁₋₃ acilamminici, oppure

R₄ ed R₅, uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo OR₁₇ in cui R₁₇ è scelto fra H o un gruppo C₂₋₃ acile.

Considerata la presenza di centri chirali nei composti di formula (I), fanno parte della presente invenzione anche i singoli enantiomeri e le miscele di loro diastereoisomeri.

Stato dell'arte

Il recettore NK₂ delle tachichinine è largamente espresso nel sistema nervoso periferico dei mammiferi. Uno dei vari effetti prodotti dalla stimolazione selettiva del recettore NK₂ è la contrazione della muscolatura liscia. Quindi antagonisti del recettore NK₂ possono essere considerati agenti capaci di controllare l'eccessiva contrazione della muscolatura liscia in qualsiasi condizione patologica in cui il rilascio di tachichinine concorre alla genesi del corrispondente disturbo.

In particolare, la componente broncospastica dell'asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali o gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali possono essere considerate condizioni in cui la somministrazione di antagonisti NK₂ può essere efficace (E.M. Kudlacz et al. Eur. J. Pharmacol., 1993 36, 17-25)

Composti ciclici, in particolare esapeptidi ciclici (A.T. McKnight et al. Br. J. Pharmacol. 1991, 104, 355) e biciclici (V. Pavone et al. WO 93/212227) o pseudopeptidi ciclici (L. Quartara et al. J. Med. Chem., 1994, 37, 3630; S. L. Harbeson et al. Peptides, Chemistry and Biology. Proceedings of Twelfth American Peptide Symposium, 1992, 124) sono noti in letteratura per una elevata attività antagonista al recettore NK-2 delle tachichinine.

Sorprendentemente è stato ora trovato che prodotti a più basso peso molecolare, monociclici, contenenti solamente quattro residui bifunzionali legati tra loro con legame peptidico o pseudopeptidico, presentano attività farmacologica uguale o superiore a quella dei composti noti e soprattutto mostrano una notevole selettività per il recettore NK-2 umano, per cui sono proposti come valide alternative.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

La presente invenzione si propone quindi di rendere disponibili nuovi composti monociclici, contenenti quattro residui legati fra loro con legame peptidico o pseudopeptidico, ad azione antagonista sul recettore NK2, di formula generale (I) come precedentemente definiti.

Fanno parte della presente invenzione anche i sali farmaceuticamente accettabili, i processi per la loro preparazione e le composizioni farmaceutiche che li contengono.

Vista la presenza di centri chirali nei composti di formula (I), fanno parte della presente invenzione anche i singoli enantiomeri e le miscele di loro diastereoisomeri.

Costituiscono composti preferiti dell'invenzione i composti di formula

generale (I) in cui:

f ed m, uguali o diversi tra loro, sono 0 od 1;

R è H o metile;

R₁ ed R₂, uguali o diversi tra loro, rappresentano:

- la catena laterale di un amminoacido naturale scelto fra triptofano, fenil alanina, tirosina,

- o la catena laterale di un amminoacido non naturale scelto nel gruppo:

triptofano e fenil alanine mono o disostituiti con residui scelti tra C₁-3 alchilici o alogenoalchilici, C₁-3 alcossilici o ammino alcossilici, alogeni, OH, NH₂, NR₆R₇, dove R₆ ed R₇ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno o C₁-3 alchilico; alfa-naftilalanina; beta-naftilalanina;

R₃ rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno

- gruppi alchilici lineari o ramificati di formula C_nH_{2n+1} con n = 1-5,

- gruppi CH₂-Ar₁ dove Ar₁ è un gruppo aromatico scelto tra : alfa naftile, beta naftile, fenile, fenile sostituiti fino a 2 residui scelti tra C₁-3 alchilici o alogenoalchilici, C₁-3 alcossilici, alogeni, OH, NH₂,

uno dei gruppi R₄ ed R₅ è idrogeno mentre l'altro è scelto nel gruppo costituito da:

- NR₁₈SO₂R₈, dove R₁₈ è scelto fra H o metile ed R₈ rappresenta un gruppo metile, fenile, tolile

- NR₉R₁₀, dove R₉ ed R₁₀ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno, tetraidropiran-4-il,

tetraidrotiopiran-4-il, 1-ossido-tetraidrotiopiran-4-il, 1,1-diossido-tetraidrotiopiran-4-il, piperidin-4-il, N-metil-piperidin-4-il, $(CH_2)_g-R_{11}$ in cui g può essere 1 o 2 e R_{11} rappresenta un gruppo scelto fra CN, morfolino, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperidine N-sostituite con C_{1-3} alchili, piperazine N-sostituite con un gruppo C_{1-3} alchile o C_{2-3} acile o metansolfonile o tosile, o un eterociclo aromatico scelto fra furano, tiofene, pirrolo, indolo; oppure R_9 e R_{10} uniti fra loro, formano, con l'atomo di azoto cui sono legati, un anello piperazinico eventualmente sostituito sull'azoto in 4 con un gruppo metansolfonile, considerando che R_9 ed R_{10} non possono essere contemporaneamente idrogeno;

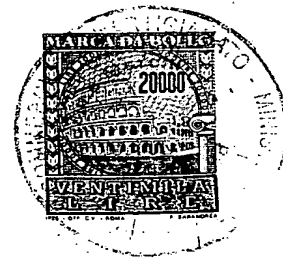
- $N(R_{12})COR_{13}$ in cui R_{12} è idrogeno oppure un gruppo C_{1-3} alchile, ed R_{13} è scelto nel gruppo nonano; fenile eventualmente sostituito fino a 3 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F; piridina eventualmente sostituita fino a 2 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, Cl, F; piridazina o pirazina eventualmente sostituite con un gruppo scelto fra OH, Cl, F, NH_2 ; o $(CH_2)-R_{14}$ in cui R_{14} rappresenta un gruppo scelto fra guanidina, morfolina, teofillina, tetrazolo, 5-mercapto-tetrazolo, carbossimetilossi;

- $CON(R_{15})_2$ in cui R_{15} rappresenta un gruppo idrossietile

- $(CH_2)-S-R_{16}$ in cui R_{16} rappresenta un gruppo mono glicosidico scelto nella serie dei D o L pentosi o esosi quali ribosio, arabinosio, glucosio, galattosio;

oppure:

R_4 ed R_5 , uguali o diversi fra loro, rappresentano un gruppo OR_{17} in



cui R₁₇ rappresenta H o un gruppo acetile.

Costituiscono una ulteriore selezione preferita della presente invenzione i composti di formula generale (I) in cui:

- R₁ è la catena laterale dell' amminoacido naturale triptofano ,
- R₂ è la catena laterale dell' amminoacido naturale fenilalanina ed
- R₃ è scelto fra idrogeno o benzile.

e gli altri sostituenti sono come qui sopra definiti.

Sono inoltre da considerare particolarmente preferiti i composti di formula generale (I) di seguito elencati:

- i) ciclo{Suc[1-(S)-metansolfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- ii) ciclo{Suc[1-(R)-metansolfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- iii) ciclo{Suc[1-(S)-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- iv) ciclo{Suc[1-(R)-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- v) ciclo{Suc[1-(S)-[bis(2-(4-morfolino)etil)-amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- vi) ciclo{Suc[1-(R)-[bis(2-(4-morfolino)etil)-amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- vii) ciclo{Suc[1-(S)-(2-(4-morfolino)etilamino)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- viii) ciclo{Suc[1-(R)-(2-(4-morfolino)etilamino)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

- ix) ciclo{Suc[1-(R)-(piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- x) ciclo{Suc[1-(S)-(piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xi) ciclo{Suc[1-(R)-(4-metansolfonil-piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xii) ciclo{Suc[1-(S)-(4-metansolfonil-piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xiii) ciclo{Suc[1-(R)-(2-furilmetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xiv) ciclo{Suc[1-(R)-(4-tetraidropirani)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xv) ciclo{Suc[1-(R)-(1-metil-piperidin-4-il)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xvi) ciclo{Suc[1-(S)-(2-guanidinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xvii) ciclo{Suc[1-(S)-2-(4-morfolinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xviii) ciclo{Suc[1-(R)-2-(4-morfolinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xix) ciclo{Suc[1-(R)-(4-guanidinobenzoil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xx) ciclo{Suc[1-(S)-decanoilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xxi) ciclo{Suc[1-(S)-(2-tetrazol-1-il)acetilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-

CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH}}

xxii) ciclo{Suc[1-(S)-(2-(5-mercapto-tetrazol-1-il)acetilamino]-Trp-Phe-
[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxiii) ciclo{Suc[1-(S)-(3,4,5-triidrossi)benzoilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-
CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxiv) ciclo{Suc[1-(S)-(2,6-diidrossipiridin-4-carbonil)amino]-Trp-Phe-
[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxv) ciclo{Suc[1-(S)-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-
Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxvi) ciclo{Suc[1-(R)-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-
Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxvii) ciclo{Suc[1-(S)-N-metil-N-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-
carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxviii) ciclo{Suc[1-(S)-[2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidropurin-7-
il)-acetilamino]]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxix) ciclo{Suc[1-(R)-carbossimetilossicarbonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-
CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxx) ciclo{Suc[1-(S)-(N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil)-Trp-Phe-[(R)-
NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxxi) ciclo{Suc[1-(R)-(N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil)-Trp-Phe-
[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxxii) ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-
C₆H₅)-CH₂NH]}

xxxiii) ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diidrossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-
C₆H₅)-CH₂NH]}

- xxxiv) ciclo{Suc[(1S,2S)-1,2-diidrossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xxxv) ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[NH-CH₂-CH₂NH]}
- xxxvi) ciclo{Suc[(1S,2S)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xxxvii) ciclo(Trp-Phe-D-b-HPhe-L-b-HCys(b-D-Gal))
- xxxviii) ciclo{Suc[1-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xxxix) ciclo{Suc[2-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xl) ciclo{Suc[1-(R)-cianometilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xli) ciclo{Suc[1-(S)-N-metil-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xlii) ciclo{Suc[1-(R)-(4-tetraidrotiopirani)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

Sali farmaceuticamente accettabili di composti di formula (I) includono i sali con acidi inorganici (come cloridrico, bromidrico, iodidrico, solforico, nitrico, fosforico) che organici (quali acetico, propionico, succinico, maionico, citrico, tartarico, metansolfonico, p-toluensolfonico).

Secondo l'invenzione i composti di formula (I) contenenti legami peptidici o pseudopeptidici possono essere ottenuti mediante classiche condensazioni con tecniche note in letteratura. Il metodo generale da noi prescelto per la preparazione dei composti peptidici (X₁-X₄ = -



CONR-, -NRCO-) prevede la sintesi in soluzione della catena peptidica lineare utilizzando amminoacidi, derivati dicarbossilici o diamminici opportunamente protetti e, dopo deprotezione selettiva delle catene C- ed N- terminali, la ciclizzazione in solventi organici polari in soluzione diluita. Come metodi di attivazione dei gruppi carbossilici sono stati preferiti generalmente quello con EDCI.HCl e HOBt oppure PyBOP e DIEA in DMF.

I precursori dicarbossilici contenenti il gruppo R₄ e quelli diamminici contenenti i gruppi R₃ sono stati preparati con metodi riportati in letteratura.

In particolare la sintesi dei derivati succinici con R₄ = alchile o (CH₂)_n-Ar è descritta da R. Conrow et al. J. Org. Chem. 1986, 51, 938 e da S.G. Cohen et al. J. Am. Chem. Soc. 1968, 90, 3495, mentre nel caso di R₄ = H, gruppo amminico, ossidrilico o carbossilico sono stati usati rispettivamente anidride succinica, acido aspartico, acido malico o carbossisuccinico opportunamente protetti.

La sintesi dei derivati etilendiamminici contenenti i gruppi R₃ è stata effettuata a partire dai corrispondenti amminoacidi N-protetti, per riduzione del carbossile ad alcool con BH₃.THF (C.F. Stanfield et al. J. Org. Chem. 1981, 46, 4797, 4799; I.R. Ollmann et al. Bioorg. Med. Chem. 1995, 3, 969), conversione ad azide via mesilato e successiva riduzione ad ammino gruppo (P.G. Mattingly, Synthesis, 1990, 366; P.M. O'Brien et al. J. Med. Chem. 1994, 37, 1810)

I composti contenenti legami peptidici ridotti (X₁ - X₄ = -CH₂-NR-, -NR-CH₂-), sono sintetizzati in soluzione impiegando metodi noti, come per

esempio l'amminazione riduttiva dell'aldeide di un amminoacido con la funzione amminica di un amminoacido o peptide protetto, in presenza di NaCNBH_4 come riducente in $\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$ (K. A. Jacobson et al. J. Med. Chem. 1983, 26, 492; R. F. Borch et al. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897; J. P. Salvi et al. Tetr. Lett. 1994, 35, 1181). Le aldeidi sono state ottenute per riduzione con LiAlH_4 dei corrispondenti amminoacidi protetti, N,O-dimetilidrossammati secondo il metodo di J. A. Feherentz et al. Synthesis, 1983, 676 e Int. J. Peptide Protein Res. 1985, 26, 236.

I composti di formula (I) come sopra indicati si sono rivelati potenti antagonisti del recettore NK-2 delle tachichinine e pertanto possono essere somministrati come agenti capaci di controllare l'eccessiva contrazione della muscolatura liscia in qualsiasi condizione patologica in cui il rilascio di tachichinine concorre alla genesi del corrispondente disturbo.

In particolare, la componente broncospastica dell'asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali o gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali possono essere considerate condizioni in cui la somministrazione dei composti di formula (I), quali antagonisti NK-2, può essere efficace.

I composti di formula (I) oggetto della presente invenzione sono adatti per la somministrazione a fini terapeutici agli animali superiori ed all'uomo attraverso la via parenterale, orale, inalatoria e sublinguale raggiungendo effetti farmacologici in accordo con le proprietà sopra descritte. Per le vie parenterali (endovenosa, intramuscolare e

intradermale) si impiegano soluzioni sterili o preparati liofilizzati. Per le vie di instillazione nasale, inalatoria e sublinguale si usano, a seconda del caso, soluzioni acquose, preparati aereosolici, polveri o capsule.

Le dosi di principio attivo nelle composizioni suddette possono essere comprese fra 0,1 e 10 mg/kg di peso corporeo.

Qui di seguito sono riportati alcuni esempi non limitativi della presente invenzione:

ESEMPIO 1

ciclo{-Suc[1-(S)-metansolfonilammino]-Trp-Phe-[(R)-NHCH(CH₂C₆H₅)CH₂-NH]-};

viene utilizzato come prodotto di partenza il composto ciclo{-Suc[1-(S)-ammino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂C₆H₅)-CH₂-NH]-} detto Composto

A

(composto di formula (I) in cui: $X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = -CO-NH-$; $R_1 = -CH_2-(indol-3-il)$; $R_2 = R_3 = -CH_2-C_6H_5$; $R_4 = -NH_2$; $R_5 = H$; $m = 0$, $f = 1$; gli atomi di carbonio C-R₁ e C-R₂ hanno configurazione S, mentre il C-R₃ ha configurazione R e C-R₄ ha configurazione S) preparato come segue:

a) Sintesi del dipeptide BOC-Trp-Phe-OH

Ad una soluzione di H-Trp-Phe-OH (5 g.) in diossano (30 ml), H₂O (15 ml) e NaOH 1M (15.6 ml), raffreddata a 0-5°C, sotto agitazione, fu aggiunto di-tert-butildicarbonato (3.4 g). La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per 2 ore, concentrata ed estratta con pentano (2 x 20 ml). La fase acquosa fu raffreddata con ghiaccio, addizionata con AcOEt (50 ml), acidificata con KHSO₄ fino a pH 2-3, separata ed

estratta con AcOEt (2 x 50 ml). Le fasi organiche riunite furono lavate con salamoia (50 ml), seccate ed evaporate sotto vuoto a 30°C, ottenendo 6 g del composto desiderato come residuo semisolido bianco.

TLC: r.f. 0.55 (cloroformio/ cicloesano/AcOH /H₂O = 45/45 /5 /5), 0.52 (CHCl₃/ MeOH = 9/1)

b) Sintesi di (R)-1-benzil-2-benzilossicarbonilammino-etilammina

La sintesi è stata effettuata secondo il metodo di P.G. Mattingly, Synthesis, 1990, 366, a partire da BOC-D-fenilalaninolo.

c) Sintesi di BOC-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH-Z]

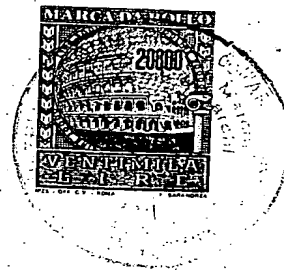
Ad una soluzione di BOC-Trp-Phe-OH (1.19 g, 2.63 mmoli) in DMF anidra (10 ml) furono aggiunti sotto azoto (R)-1-benzil-2-benzilossicarbonilammino-etilammina (750 mg.), PyBOP (1.37 g) e DIEA (0.9 ml).

La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per una notte a temperatura ambiente, addizionata con AcOEt (80 ml), lavata con HCl 1N (3 x 30 ml), Na₂CO₃ 5% (3 x 30 ml) e H₂O (30 ml). La fase organica fu evaporata sotto vuoto a 30°C, ottenendo 1.8 g di residuo solido avorio.

Il composto grezzo fu purificato mediante un lavaggio in sospensione con AcOEt a caldo e con MeOH a temperatura ambiente, ottenendo 1.15 g del prodotto desiderato 5 come solido bianco. MS (TS) : [MH⁺] = 718

d) Sintesi di H-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH-Z]

Ad una sospensione del composto precedente (1.1 g) in CHCl₃ (30 ml)



fu addizionato, sotto agitazione, a temperatura ambiente, TFA (6 ml), osservando immediata formazione di una soluzione limpida. La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per 1.5 ore, controllando mediante analisi HPLC la scomparsa del precursore. Dopo evaporazione del solvente, il residuo fu ripreso con AcOEt (100 ml), lavato con NaHCO₃ 5% (2 x 30 ml) e salamoia (30 ml).

La fase organica fu seccata con MgSO₄ ed evaporata sotto vuoto a 30°C.

Il residuo solido fu purificato per flash-chromatography (CHCl₃/ MeOH = 95/ 5), ottenendo 821 mg del composto desiderato come solido bianco.

TLC: r.f. 0.50 (CHCl₃/ MeOH = 9/ 1)

e) Sintesi di Boc-Asp{Trp-Phe-[(R)NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH-Z]}-OBzl

Ad una soluzione del composto dell'esempio 1d (650 mg) in DMF anidra (30 ml), sotto agitazione a temperatura ambiente e sotto azoto, furono aggiunti, Boc-Asp-OBzl (340 mg), PyBOP (656 mg) e Et₃N (0.4 ml). La miscela di reazione fu lasciata in agitazione a temperatura ambiente per due ore. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto il residuo fu trattato con H₂O ottenendo un solido che veniva filtrato, lavato con acqua e seccato. Fu cristallizzato da etanolo ottenendo 640 mg di composto desiderato come solido bianco.

MS (ES⁺): [MH⁺] = 923; HPLC nelle seguenti condizioni: colonna di silice C₁₈ con grandezza delle particelle 5mm e con pori di 100 Å (dati analitici: 20% di carbonio e con C₁₈ Surface Coverage 3.3

mmoles/m²), di lunghezza 3.9 x 150 mm; fase mobile con gradiente lineare di acetonitrile contenente lo 0.1% (v/v) di TFA (fase B) contro TFA acquoso 0.1% (v/v) (fase A), dal 20% al 80% in B in 20 minuti ad un flusso di 1 ml/min; con rivelazione UV a 220 nm. Tempo di ritenzione(rt): rt=21.1 min.

f) Sintesi di Boc-Asp{Trp-Phe-[(R)NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH₂]}-OH

Il composto dell'esempio 1e (600 mg) fu solubilizzato in DMF (2ml) e diluito con MeOH (30 ml), quindi idrogenato in presenza di Pd/C 10% (100 mg) a pressione atmosferica e a temperatura ambiente per 5 ore. Il catalizzatore fu filtrato e lavato con MeOH. Dopo evaporazione del solvente furono ottenuti 420 mg del composto desiderato come solido bianco.

MS (ES+): [MH⁺] = 663; HPLC (eseguito nelle condizioni sopra descritte): rt=11.07

g) Sintesi di ciclo{-Suc[1(S)NHBoc]-Trp-Phe-[(R)NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH]} }

Ad una soluzione del composto dell'esempio 1f (7.2 g) in DMF (900 ml) anidra, sotto agitazione e in atmosfera di azoto, furono aggiunti rispettivamente 4 g di HOBt, 2 g di EDCI.HCl. La miscela di reazione fu lasciata in agitazione per 5 ore quindi, dopo evaporazione del solvente, il residuo fu trattato con una soluzione acquosa al 5% di KHSO₄ ed estratto in etile acetato.

La fase organica fu lavata con salamoia, con NaHCO₃ al 5% ed ancora con salamoia, quindi fu seccata ed evaporata e il solido giallo ottenuto (5.2 g) fu cristallizzato da isopropanolo/acqua: 1/1 ottenendo 3.2 g di

solido bianco.

MS (ES+): [MH+] = 681; HPLC (eseguito nelle condizioni sopra descritte): $rt=14.8$

h) Sintesi di ciclo{-Suc[1(S)NH₂]-Trp-Phe-[(R)NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH]} Ad una sospensione del composto dell'esempio 1g (1 g) in CH₂Cl₂ (20 ml), fu aggiunto sotto agitazione a 0 °C TFA (7 ml), ottenendo una soluzione limpida; dopo l'aggiunta si porta a temperatura ambiente. Dopo 90 minuti a temperatura ambiente, il solvente fu evaporato, il residuo fu trattato con NaHCO₃ ed acqua ed estratto in etile acetato. La fase organica fu lavata con salamoia, seccata ed evaporata ottenendo un solido di 800 mg.

MS (ES+): [MH+] = 581; HPLC (eseguito nelle condizioni sopra descritte): $rt=9.4$

Un campione di 20 mg viene purificato in HPLC preparativo ottenendo 15 mg di trifluoroacetato: ciclo{-Suc[1(S)NH₂]-Trp-Phe-[(R)NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH]-}.TFA

MS (ES+): [MH+] = 581; HPLC: $rt=9.4$ (eseguito nelle condizioni sopra descritte) ; ¹H-NMR (DMSO): δ 2.60-2.90 (m, 8H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 3H), 4.32-4.38 (m, 1H), 6.90-7.45 (m, 17H), 8.07 (bs, NH₃⁺), 8.22-8.28 (m, 1H), 8.57 d, 1H), 10.82 (s, 1H).

k) Ad una soluzione di 60 mg di Composto A, preparato come descritto ai punti 1a-1h, in 1 ml di DMF, mantenuta a 0°C, si aggiungono 24 ml di N-metilmorfolina e 10 ml di metansolfonilcloruro; si lascia sotto agitazione per 2 ore e mezzo. La miscela di reazione viene concentrata sotto vuoto, diluita con etile acetato e lavata in successione con

soluzione acquosa di acido citrico (10%), acqua, soluzione satura di NaHCO_3 ed ancora con acqua. Dopo essiccamento su Na_2SO_4 ed evaporazione del solvente il prodotto viene isolato per HPLC preparativo.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 10.80 (d, $J = 1.6$, 1H); 8.54 (s broad, 1H); 8.34 (dd, $J = 3.8, 8.6$, 1H); 7.61 (d, $J = 7.6$, 1H); 6.90-7.40 (m, 16H); 6.64 (d, $J = 9.5$, 1H) 4.30-4.38 (m, 1H); 4.25-4.30 (m, 1H); 4.00-4.10 (m, 2H); 3.65-3.77 (m, 1H); 3.30-3.35 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.58-2.95 (m, 8H).

MS: $m/z = 659$, MH^+ .

Con analoga procedura sperimentale sono stati ottenuti i composti:

ESEMPIO 2: ciclo{Suc[1-(R)-metansolfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
C1(C(C(C1)C(=O)N)C(=O)N)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H]()C(=O)N

(composto di formula generale I in cui C-R₄ ha configurazione R, R₄ è metansolfonilammino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 10.83 (d, $J = 1.6$, 1H); 8.82 (d, $J = 4.7$, 1H); 8.12 (s broad, 1H); 7.44 (d, $J = 7.9$, 1H); 6.92-7.42 (m, 16H); 6.82 (d, $J = 8.8$, 1H) 4.11-4.23 (m, 3H); 4.02 (m, 1H); 3.35 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 2.70-2.95 (m, 6H); 2.34 (dd, $J = 9.3, 13.5$, 1H).

MS: $m/z = 659$, MH^+ .

ESEMPIO 3: ciclo{Suc[1-(S)-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
C1(C(C(C1)C(=O)N)C(=O)N)C(=O)N[C@@H](Cc2ccccc2)C(=O)N[C@@H]()C(=O)N

(composto di formula generale I in cui R₄ è 4-metilbenzen-solfonilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto



A)

MS: $m/z = 735$, MH^+ .

ESEMPIO 4: ciclo{Suc[1-(R)-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-
[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 4-metilbenzen-solfonilamino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.81 (d, J = 1.5, 1H); 8.68 (d, J = 4.5, 1H); 7.95 (s broad, 1H); 7.90 (d, J = 8.8, 1H); 6.95-7.75 (m, 20H); 6.78 (d, J = 8.9, 1H) 4.17(m, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.94 (m, 1H); 3.17 (m, 1H); 2.97 (m, 1H); 2.65-2.85 (m, 7H); 2.36 (s, 3H); 2.09 (dd, J = 9.1, 13.5, 1H).

MS: $m/z = 735$, MH^+ .

ESEMPIO 5: ciclo{Suc[1-(S)-[bis(2-(4-morfolino)etil)-amino]-Trp-Phe-
[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è bis(2-(4-morfolino)etil)-amino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

50 mg di composto A vengono sciolti in 5 ml di metanolo. Si aggiungono in sequenza 20 mg di 2-(4-morfolino)acetaldeide, 150 ml di acido acetico glaciale e 90 mg di sodio cianoboroidruro. Si agita 2 ore a temperatura ambiente, si aggiunge 1 ml di acido citrico 10% aq. e si evapora la soluzione. Il residuo ottenuto viene ripreso con 25 ml di etile acetato; si aggiungono acqua e sodio carbonato solido. La fase organica, separata, viene lavata con salamoia e essiccata su sodio solfato. Dopo evaporazione del solvente sotto vuoto si ottengono ca.

100 mg di prodotto grezzo, che viene purificato per HPLC preparativo (colonna Delta PakTM, C18, 100Å, 300x19 mm; flusso = 15ml/min; λ = 220, 270 nm; fase mobile: A= H₂O + 0.1% TFA, B = CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da A:B = 10:90 a A:B = 30:70 in 120 min) dando 39.2 mg di prodotto puro.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.40-2.55 (m, sovrapposto al segnale del DMSO); 2.60-2.69 (1H, m); 2.78-2.90 (6H, m); 2.90-3.44 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.65-3.93 (10H, m); 4.08-4.16 (1H, m); 4.17-4.22 (1H, m); 4.44 (1H, m); 6.67 (1H, d, J = 9.3 Hz); 6.96-7.02 (2H, m); 7.03 (1H, s); 7.09 (1H, m); 7.16-7.32 (10H, m); 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz); 8.17 (1H, bs); 8.32 (1H, d, J = 5.9 Hz); 10.72 (1H, d, J = 1.3 Hz).

MS: m/z = 807, MH⁺.

Con la stessa procedura sperimentale, ma partendo da ciclo{Suc[1-(R)-amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}}, è stato ottenuto:

ESEMPIO 6: ciclo{Suc[1-(R)-[bis(2-(4-morfolino)etil)-amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

(composto di formula generale I in cui C-R4 ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto dell'Esempio 5)

MS: m/z = 807, MH⁺.

Con la procedura sperimentale descritta nell'Esempio 5, ma utilizzando 0.5 eq. di 2-(4-morfolino)acetaldeide, sono stati ottenuti i composti:

ESEMPIO 7: ciclo{Suc[1-(S)-(2-(4-morfolino)etilamino)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

(composto di formula generale I in cui R4 è 2-(4-morfolino)etilamino e

gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.61-3.87 (15H, m); 3.14 (1H, dd, J = 4.6, 13.9 Hz); 3.19-3.90 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.98-4.06 (1H, m); 4.08-4.16 (2H, m); 4.30-4.37 (1H, m); 6.95 (1H, s); 6.99 (1H, m); 7.03-7.10 (2H, m); 7.14-7.31 (11H, m); 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.37 (1H, d, J = 8.9 Hz); 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz); 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz); 8.52 (1H, d, J = 5.2 Hz); 10.83 (1H, d, J = 2.1 Hz).

MS: m/z = 694, MH⁺.

ESEMPIO 8: ciclo{Suc[1-(R)-(2-(4-morfolino)etilamino)-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 2-(4-morfolino)etilamino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: m/z = 694, MH⁺.

ESEMPIO 9: ciclo{Suc[1-(R)-(piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è piperazin-1-il, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

Il composto è stato preparato utilizzando una procedura analoga a quella descritta nell'Esempio 5 utilizzando come reagente N-Boc iminodiacetaldeide, lasciando reagire per 16 ore e rimuovendo il gruppo protettivo N-Boc con acido trifluoroacetico in metilene cloruro. Il prodotto così ottenuto è stato purificato per HPLC preparativo (colonna: Symmetry RP 18, 7 μ, 100 Å, 300 x 19 mm; flusso 15 ml/min; l

= 220, 270 nm; fase mobile: A= H₂O + 0.1% TFA, B = CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da A:B = 25:75 a A:B = 15:85 in 120 min).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.39 (1H, dd, J = 10.2, 12.4 Hz); 2.65-2.79 (5H, m); 2.79-2.91 (3H, m); 2.99-3.15 (6H, m); 3.22-3.48 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.51 (1H, dd, J = 4.4, 10.1 Hz); 3.95-4.04 (1H, m); 4.08-4.18 (2H, m); 6.92 (1H, d, J = 8.7 Hz); 6.98 (1H, m); 7.04-7.11 (2H, m); 7.11-7.28 (10H, m); 7.33 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.32-7.37 (1H, m); 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz); 8.32 (1H, d, J = 7.4 Hz); 8.40 (1H, bs); 8.71 (1H, d, J = 5.0 Hz); 10.82 (1H, d, J = 2.1 Hz).

MS: m/z = 650, MH⁺.

ESEMPIO 10: ciclo{Suc[1-(S)-(piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è piperazin-1-il e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: m/z = 650, MH⁺.

ESEMPIO 11: ciclo{Suc[1-(R)-(4-metansolfonil-piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 4-metansolfonil-piperazin-1-il, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

Il composto descritto nell'Esempio 9 è stato sciolto in DMF anidra e trattato con TEA e metansolfonil cloruro. Dopo tre ore sotto agitazione a temperatura ambiente, la miscela viene purificata per HPLC preparativo come descritto nell'Esempio 5.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.41 (1H, t, J = 11.1 Hz); 2.66-2.81



(3H, m); 2.81-3.00 (5H, m); 2.92 (3H, s); 3.00-3.61 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.96-4.07 (1H, m); 4.12 (1H, bs); 4.19 (1H, bs); 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); 6.98 (1H, t, $J = 7.4$ Hz); 7.03-7.30 (12H, m); 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz); 7.50 (1H, bs); 8.00-8.60 (1H, bs); 8.75 (1H, bs); 10.82 (1H, s).

MS: $m/z = 728$, MH^+ .

ESEMPIO 12: ciclo{Suc[1-(S)-(4-metansolfonil-piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 4-metansolfonil-piperazin-1-il e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: $m/z = 728$, MH^+ .

ESEMPIO 13: ciclo{Suc[1-(R)-(2-furilmetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (2-furilmetil)amino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

Il composto è stato preparato utilizzando una procedura analoga a quella descritta nell'Esempio 5, utilizzando come reagente 2-furaldeide e lasciando reagire per 4 ore. Il prodotto grezzo così ottenuto è stato purificato per HPLC preparativo come descritto nell'Esempio 9.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 2.39-2.46 (1H, m); 2.69-2.96 (5H, m); 3.02-3.22 (2H, bs); 3.57-3.82 (1H, bs); 4.04, 4.16 e 4.30 (5H, bs); 6.50 (1H, bs); 6.59 (1H, bs); 6.84 (1H, d, $J = 7.1$ Hz); 6.99 (1H, m); 7.04-7.28 (14H, m); 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.48 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 7.74 (1H, bs); 8.81 (1H, bs); 9.22-9.69 (1H, bs); 10.88 (1H, s).

MS: $m/z = 661$, MH^+ .

ESEMPIO 14: ciclo{Suc[1-(R)-(4-tetraidropiranyl)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (4-tetraidropiranyl)amino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

50 mg di isomero del composto A con il C-R₄ avente configurazione R, preparato in modo analogo a come descritto nell'esempio 1a-1h, vengono sciolti in 5 ml di metanolo. Si aggiungono in sequenza acido acetico (0.1 ml), tetraidro-4H-piran-4-one (18 mg sciolti in 1 ml di metanolo) ed infine sodio cianoboroidruro (12 mg). Si mantiene una notte sotto agitazione. Si acidifica con HCl 1N sino a pH=1-2, si diluisce con acqua e si evapora il metanolo; si aggiunge NaHCO₃ e si estrae con etile acetato, lavando con salamoia ed essiccando su sodio solfato. Si concentra e si purifica per HPLC preparativo (colonna: Deltapak RP18 100 Å, 19 x 300 mm; flusso: 15 ml/min; $\lambda = 220, 270$ nm; fase mobile: A= H₂O + 0.1% TFA, B = CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da A:B = 75:25 a A:B = 15:85 in 120 min.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 1.57 (2H, bs); 1.90-2.04 (2H, m); 2.38-2.47 (1H, m); 2.67-2.98 (5H, m); 3.06-3.25 (4H, m); 3.25-3.42 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.72 (1H, bs); 3.82-3.95 (2H, m); 3.95-4.11 (2H, m); 4.25 (1H, bs); 4.33 (1H, m); 6.86 (1H, d, $J = 8.4$ Hz); 6.97- 7.03 (1H, m); 7.04-7.31 (12H, m); 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.41-7.51 (1H, bs); 7.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz); 8.82-9.11 (3H, m); 10.85 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

MS: $m/z = 665$, MH^+ .

ESEMPIO 15: ciclo{Suc[1-(R)-(1-metil-piperidin-4-il)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (1-metil-piperidin-4-il)amino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

Il composto viene ottenuto mediante la procedura descritta nell'Esempio 14, ma utilizzando come reagente 1-metil-4-piperidone.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 1.75 (2H, bs); 2.17 (1H, bs); 2.25 (1H, bs); 2.34-2.38 (1H, m); 2.69-3.05 (m sovrapposti a bs); 2.75 (s); 3.05-3.58 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.70 (1H, bs); 3.93-4.10 (2H, bs); 4.10-4.39 (2H, bs); 6.85 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.00 (1H, m); 7.05-7.36 (12H, m); 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.43 (1H, bs); 7.49 (1H, d, J = 8.0 Hz); 8.94 (1H, bs); 9.26 (1H, bs); 9.72 (1H, bs); 10.90 (1H, s).

MS: $m/z = 678$, MH^+ .

ESEMPIO 16: ciclo{Suc[1-(S)-(2-guanidinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (2-guanidinoacetil)amino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

Ad una soluzione di 80 mg di composto A, preparato come descritto in esempio 1 e 23 mg di BocGlyOH in 1 ml di DMF, si aggiungono 30 mg di EDCI.HCl e 21 mg di 1-idrossibenzotriazolo. Dopo 1h a temperatura ambiente sotto agitazione magnetica, si concentra la miscela di reazione sotto vuoto e la si diluisce con acqua. Per filtrazione ed

essiccamento si ottengono 120 mg di prodotto grezzo che viene sciolto in 10 ml di diclorometano e trattato con 1 ml di acido trifluoroacetico. Dopo tre ore a temperatura ambiente, il solvente viene eliminato sotto vuoto a dare 127 mg di trifluoroacetato grezzo che viene sciolto in 700 ml di DMF. A questa soluzione si aggiungono 65 ml di diisopropiletilammina e 28 mg di pirazolocarbossiamidina. Si lascia sotto agitazione magnetica, a temperatura ambiente per 20 h, dopodiché si elimina il solvente sotto vuoto e si isola il composto voluto per HPLC preparativo.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.83 (d, J = 1.9, 1H); 9.87 (m, 1H); 8.85 (d, J = 4.8, 1H); 8.70 (s broad, 1H); 8.61 (d, J = 7.5, 1H); 7.96 (d, J = 8.6, 1H); 6.90-7.60 (m, 21H); 4.78 (m, 1H); 4.26 (m, 1H); 4.01 (m, 2H); 2.40-3.36 (m, 10H).

MS: m/z = 680 MH⁺.

ESEMPIO 17: ciclo{Suc[1-(S)-2-(4-morfolinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 2-(4-morfolinoacetil)amino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

A 21 mg di acido 2-(4-morfolin)acetico, sciolti in 5 ml DMF, si aggiungono 40 mg di 1-idrossibenzotriazolo e 20 mg di EDCI.HCl. Si lascia sotto agitazione per circa 10 minuti e si aggiungono 60 mg di ciclo{Suc[1-(S)-amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}.

Dopo 4 ore si evapora e si purifica per HPLC preparativo col metodo descritto nell'Esempio 9.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 2.57 (1H, dd, J = 4.4; 15.7 Hz); 2.66-



2.85 (7H, m); 2.98-3.59 (bs, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.26 (dd, $J = 4.4; 14.3$ Hz); 3.59-4.03 (6H, m); 4.03-4.15 (2H, m); 4.36 (1H, m); 4.77 (1H, bs); 6.84 (1H, bs); 6.94 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 6.98 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 7.07 (1H, t, $J = 7.2$ Hz); 7.13-7.31 (9H, m); 7.33 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.41 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.32 (1H, bs); 8.49 (1H, d, $J = 4.8$ Hz); 8.86-9.10 (1H, bs); 10.10-10.30 (1H, bs); 10.81 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

MS: $m/z = 708$, MH^+ .

Con analoga procedura sperimentale sono stati ottenuti:

ESEMPIO 18: ciclo{Suc[1-(R)-2-(4-morfolinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 2-(4-morfolinoacetil)amino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 2.34 (1H, dd, $J = 8.3, 14.2$ Hz); 2.71-2.90 (5H, m); 2.97 (1H, dd, $J = 4.1, 14.2$ Hz); 3.00-3.24 (4H, bs); 3.26-3.53 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.79 (6H, bs); 4.00-4.10 (1H, m); 4.13-4.20 (1H, m); 4.20-4.27 (1H, m); 4.59-4.68 (1H, m); 6.79 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 6.95-7.01 (1H, m); 7.05-7.10 (1H, m); 7.15-7.20 (4H, m); 7.23-7.29 (7H, m); 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.47 (1H, d, $J = 7.8$ Hz); 8.04 (1H, bs); 8.60 (1H, d, $J = 5.2$ Hz); 8.53-8.70 (1H, bs); 10.70 (1H, s).

MS: $m/z = 708$, MH^+ .

ESEMPIO 19: ciclo{Suc[1-(R)-(4-guanidinobenzoil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (4-

guanidinobenzoil)amino, C-R4 ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.81 (s, 1H); 8.52 (d, J = 5.4, 1H); 8.47 (d, J = 7.9, 1H); 8.26 (dd, J = 4.0, 8.3, 1H); 6.90-7.75 (m, 17H); 6.82 (d, J = 9.2, 1H); 4.76 (m, 1H); 4.34 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.80-3.90 (m, 2H); 3.71 (m, 1H); 3.25-3.35 (m, 1H); 2.60-2.85 (m, 6H); 2.45-2.55 (m, 1H).

MS: m/z = 680 MH⁺.

ESEMPIO 20: ciclo{Suc[1-(S)-decanoilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R4 è decanoilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.81 (d, J = 2.2, 1H); 8.54 (d, J = 5.4, 1H); 8.13-8.21 (m, 2H); 6.75-7.45 (m, 17H); 4.70 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.96 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.65-2.80 (m, 7H); 2.45-2.55 (m, 1H); 2.01 (t, J = 7.32, 2H); 1.48 (m, 2H); 1.15-1.30 (m, 12H); 0.84 (t, J = 6.7, 3H).

MS: m/z = 735 MH⁺.

ESEMPIO 21: ciclo{Suc[1-(S)-(2-tetrazol-1-il)acetilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R4 è (2-tetrazol-1-il)acetilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.80 (d, J = 2.0, 1H); 9.32 (s, 1H); 8.87 (d, J = 8.0, 1H); 8.52 (d, J = 5.3, 1H); 8.38 (dd, J = 4.0, 8.5, 1H); 6.93-7.42 (m, 17H); 6.78 (d, J = 9.3, 1H); 5.27 e 5.30 (spettro AB, J =

16.6, 2H); 4.76 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.01-4.13 (m, 2H); 3.73 (m, 1H);
3.25-3.35 (m, 1H); 2.54-2.86 (m, 8H).

MS: $m/z = 691$, MH^+ .

ESEMPIO 22: ciclo{Suc[1-(S)-(2-(5-mercapto-tetrazol-1-il)acetilamino)-
Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (2-(5-mercapto-tetrazol-1-il)acetilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.79 (d, J = 1.8, 1H); 8.79 (d, J = 7.9, 1H); 8.54 (d, J = 5.2, 1H); 8.39 (dd, J = 5.4, 8.2, 1H); 7.40 (d, J = 7.8, 1H); 6.96-7.34 (m, 15H); 6.95 (s, 1H); 6.77 (d, J = 9.3, 1H); 4.98 e 5.01 (spettro AB, J = 16.7, 2H); 4.75 (m, 1H); 4.35 (m, 1H); 4.01-4.12 (m, 2H); 3.74 (m, 1H); 3.32-3.35 (m, 1H); 2.63-2.85 (m, 7H); 2.58 (dd, J = 4.8, 15.5, 1H).

MS: $m/z = 723$, MH^+ .

ESEMPIO 23: ciclo{Suc[1-(S)-(3,4,5-triidrossi)benzoilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (3,4,5-triidrossi)benzoilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.80 (d, J = 2.0, 1H); 9.02 (s broad, 1H); 8.71 (s broad, 1H); 8.61 (d, J = 5.4, 1H); 8.32 (d, J = 7.8, 1H); 7.88 (s broad, 1H); 7.58 (s broad, 1H); 7.44 (d, J = 7.9, 1H); 7.15-7.35 (m, 10H); 6.90-7.09 (m, 7H); 4.82 (m, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.01 (m, 1H); 3.61 (m, 1H); 3.25-3.32 (m, 1H); 2.71-2.93 (m, 7H); 2.54

(dd, J = 4.3, 14.9, 1H).

MS: m/z = 733, MH⁺.

ESEMPIO 24: ciclo{Suc[1-(S)-(2,6-diidrossipiridin-4-carbonil)amino]-
Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (2,6-diidrossipiridin-4-carbonil)amino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 10.81 (d, J = 1.9, 1H); 8.76 (d, J = 7.7 1H); 8.61 (d, J = 5.3, 1H); 7.97 (s broad, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.53 (s broad, 1H); 6.90-7.45 (m, 16H); 6.25 (s broad, 1H); 4.80 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.28 (dd, J = 4.8, 14.1, 1H); 2.89 (m, 1H); 2.70-2.87 (m, 6H); 2.56 (dd, J = 4.3, 15.0, 1H).

MS: m/z = 718, MH⁺.

ESEMPIO 25: ciclo{Suc[1-(S)-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): d 13.50 (s, 1H) 10.80 (d, J = 2.0, 1H); 8.48 (d, J = 5.2, 1H); 8.41 (d, J = 7.9, 1H); 8.16 (dd, J = 4.7, 7.5, 1H); 7.84 (d, J = 9.9, 1H); 7.46 (d, J = 8.8, 1H); 7.43 (d, J = 7.9, 1H); 7.32 (d, J = 8.1, 1H); 7.15-7.30 (m, 9H); 6.94-7.08 (m, 5H); 4.83 (m, 1H); 4.33 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.28 (dd, J = 5.0, 14.0, 1H); 2.58-2.95 (m, 8H).

MS: m/z = 703, MH⁺.



ESEMPIO 26: ciclo{Suc[1-(R)-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 13.41 (d, J = 2.1, 1H) 10.81 (s broad, 1H); 8.78 (d, J = 5.2, 1H); 8.50 (d, J = 8.9, 1H); 7.88 (dd, J = 1.7, 9.8, 1H); 7.79 (t broad, 1H); 7.68 (d broad, 1H); 7.43 (d, J = 7.8, 1H); 7.33 (d, J = 8.1, 1H); 7.14-7.31 (m, 10H); 6.96-7.09 (m, 4H); 6.70 (d, J = 9.2, 1H) 4.78 (m 1H); 4.26 (m, 1H); 4.19 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.52 (m, 1H); 3.28 (dd, J = 4.0, 14.4, 1H); 3.12 (m, 2H); 2.67-2.79 (m, 3H); 2.50 (m sovrapposto al segnale del solvente, 1H).

MS: m/z = 703, MH⁺.

ESEMPIO 27: ciclo{Suc[1-(S)-N-metil-N-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è N-metil-N-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: m/z = 717, MH⁺.

ESEMPIO 28: ciclo{Suc[1-(S)-[2-(1,3-dimetil-2,6-dioxa-1,2,3,6-tetraidropurin-7-il)-acetilamino]]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è 2-(1,3-dimetil-2,6-dioxa-1,2,3,6-tetraidropurin-7-il)-acetilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 11.30 (s, 1H); 10.81 (d, J = 2.0, 1H); 10.78 (d, J = 4.1, 1H); 9.10 (d, J = 6.3, 1H); 8.60 (d, J = 5.3, 1H); 8.11 (s broad, 1H); 7.50 (d, J = 6.0, 1H); 7.43 (d, J = 7.8, 1H); 7.33 (d, J = 8.1, 1H); 7.13-7.31 (m, 10H); 6.87-7.10 (m, 4H); 6.17 (s, 1H); 4.79 (m, 1H); 4.31 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.26 (dd, J = 4.6, 14.1, 1H); 2.83-2.90 (m, 2H); 2.70-2.80 (m, 5H); 2.58 (dd, J = 4.2, 15.1, 1H).

MS: m/z = 719, MH⁺.

ESEMPIO 29: ciclo{Suc[1-(R)-carbossimetilossicarbonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è carbossimetilossicarbonilamino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

A 290 mg di isomero del composto A con il C-R₄ avente configurazione R sciolti in 15 ml di acetonitrile si aggiungono 65 mg di 1,4-diossano-2,6-dione. Si agita per 2 ore a temperatura ambiente. Si evapora e si purifica il residuo per HPLC preparativo con i metodi già descritti.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.35 (1H, dd, J = 8.0, 14.0 Hz); 2.67-2.82 (5H, m); 2.90 (1H, dd, J = 4.4, 14.0 Hz); 3.21-3.27 (1H, m); 3.30-3.50 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.95-4.10 (1H, m); 4.03 (2H, s); 4.15 (2H, s); 4.14-4.26 (1H, m); 4.67 (1H, m); 6.77 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.95-7.00 (1H, m); 7.02-7.09 (2H, m); 7.14-7.29 (10H, m); 7.32 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz); 7.47 (1H, bs); 7.95 (1H, bs); 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz); 8.76 (1H, d, J = 5.0 Hz); 10.81 (1H, d, J = 2.3 Hz); 12.7-12.9 (1H, bs).

MS: $m/z = 697$, MH^+ .

ESEMPIO 30: ciclo{Suc[1-(S)-(N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]} (composto di formula generale I in cui R₄ è N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A) ed ESEMPIO 31: ciclo{Suc[1-(R)-(N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]} (isomero con C-R₄ avente la configurazione R)

31.2 mg di ciclo{Suc[1-COOH]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}, (ottenuto come miscela di diastereoisomeri in una sintesi analoga a quella per ottenere il composto A, ma utilizzando al posto dell' acido aspartico, acido carbossi-succinico opportunamente protetto) vengono sciolti in 1 ml DMF anidra. Si aggiungono 80 mg di PyBOP, 5.7 ml di dietanolammina e 0.2 ml di TEA. Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte, si evapora la soluzione e si riprende il residuo in etile acetato; si lava con KHSO₄ 5%, poi con NaHCO₃ 5% e infine con salamoia. Si essicca la fase organica su magnesio solfato. Evaporando il solvente si ottiene un residuo che pesa 60 mg. Si purifica per HPLC preparativo (colonna: Jupiter RP 18 15 μ 300 Å, 250 x 21.2 mm; flusso: 20 ml/min; $\lambda = 220$, 270 nm; fase mobile: A= H₂O + 0.1% TFA, B = CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da A:B = 90:10 a A:B = 30:70 in 120 min).

diastereoisomero A (t_R = 54.6 min)

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.23 (1H, t, J = 12.4 Hz); 2.63-2.77 (3H, m); 2.80-2.91 (2H, m); 2.97 (1H, dd, J = 11.0, 13.9 Hz); 3.13-3.20

(1H, m); 3.20-3.68 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.87 (1H, dd, $J = 3.0, 12.1$ Hz); 3.90-4.02 (2H, m); 4.25-4.37 (1H, m); 4.64 (1H, t, $J = 5.2$ Hz); 4.91 (1H, t, $J = 5.2$ Hz); 6.94-7.31 (15H, m); 7.35 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); 7.48 (1H, d, $J = 7.9$ Hz); 8.65 (1H, d, $J = 5.0$ Hz); 8.94 (1H, m); 10.87 (1H, bs).

MS: $m/z = 697$, MH^+

diastereoisomero B ($t_R = 58.2$ min)

MS: $m/z = 697$, MH^+

ESEMPIO 32: ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui $R_4 = R_5 =$ acetilossi, C-R₄ e C-R₅ hanno configurazione R, e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A).

A 535 mg di H-Trp-Phe-[(R)-NH-(CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂-NH-Z)], preparato come descritto in esempio 1d, sciolti in 7 ml di DMF anidra si aggiungono 210 mg di anidride (+)-di-O-acetil-L-tartarica. Si mantiene la soluzione un'ora sotto agitazione. Si concentra, si riprende il residuo con acqua e si estrae con etile acetato, lavando con salamoia ed essiccando su sodio solfato. Evaporando il solvente si ottiene un residuo solido che viene trattato con etile acetato (5 ml), tenuto sotto agitazione, filtrato e lavato con il medesimo solvente (5 ml). Si ottiene un solido del peso di 357 mg [HPLC: $t_R=16.08$ min (colonna Symmetry 5mm, C18, 100Å, 150 x 3.9 mm; flusso: 1ml/min; fase mobile: A = H₂O + 0.1%TFA, B = CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da A:B = 80:20 a A:B = 20:80 in 20 min)] che viene sciolto in 40 ml di



metanolo, trattato con 60 mg di Pd/C al 10% e mantenuto sotto agitazione, sotto atmosfera di idrogeno, per 4 ore. Si filtra, si lava con metanolo e si porta a secco ottenendo un solido del peso di 258 mg (HPLC, condizioni descritte sopra, $t_R=9.76$ min). Il prodotto così ottenuto viene sciolto in DMF anidra. Si aggiungono 148 mg di 1-idrossibenzotriazolo e 103 mg di EDCI.HCl; si mantiene 2 ore sotto agitazione. Si evapora il solvente, si tratta il residuo con acido citrico 10% e si estrae in etile acetato. La fase organica viene lavata con salamoia, con NaHCO_3 5% e di nuovo con salamoia. Si essicca su sodio solfato e si concentra, ottenendo un prodotto solido del peso di 225 mg che viene purificato per HPLC preparativo (colonna: Deltapak RP18 100 Å, 19 x 300 mm; flusso: 15 ml/min; $\lambda = 220, 270$ nm; fase mobile: gradiente da acetonitrile:acqua 25:75 v/v a acetonitrile:acqua 85:15 v/v in 120 minuti).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 500 MHz): δ 1.92 (3H, s); 2.11 (3H, s); 2.69-2.77 (2H, m); 2.77-2.87 (2H, m); 2.9 (1H, dd, $J = 11.4, 15.0$ Hz); 3.22-3.28 (1H, m); 3.35-3.40 (1H, m); 3.37 (1H, dd, $J = 4.2, 14.1$ Hz); 4.01 (1H, m); 4.08 (1H, m); 4.24 (1H, m); 4.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz); 5.28 (1H, d, $J = 8.9$ Hz); 6.76 (1H, d, $J = 8.9$ Hz); 6.99 (1H, t, $J = 7.0$ Hz); 7.05-7.11 (1H, m); 7.14-7.22 (4H, m); 7.22-7.31 (6H, m); 7.34 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.44 (1H, d, $J = 7.9$ Hz); 7.72 (1H, bs); 8.24 (1H, bs); 8.65 (1H, d, $J = 5.1$ Hz); 10.89 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

MS: $m/z = 682, \text{MH}^+$.

ESEMPIO 33: c1cc(Succinyl-L-Trp-L-Phe-NH-CH2-CH2-C6H5)ccc1

(composto di formula generale I in cui $R_4 = R_5 =$ idrossi, C- R_4 e C- R_5 hanno configurazione R, e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

A 157 mg del prodotto ottenuto nell'Esempio 31 sciolti in 6.5 ml di metanolo si aggiungono sotto agitazione 4.5 ml di una soluzione acquosa 0.1 M di K_2CO_3 . Si mantiene 2 ore sotto agitazione. Si aggiungono 0.1 ml di acido acetico glaciale, si concentra a piccolo volume e si estrae con etile acetato. La fase organica, dopo lavaggio con salamoia, con $NaHCO_3$ 5% e di nuovo con salamoia, viene essiccata e concentrata ottenendo un prodotto solido che pesa 110 mg. Il prodotto viene purificato per HPLC preparativo (colonna: Deltapak RP18 100 Å, 19 x 300 mm; flusso: 15 ml/min; $\lambda = 220, 270$ nm; fase mobile: gradiente da acetonitrile:acqua 25:75 v/v a acetonitrile:acqua 85:15 v/v in 120 minuti).

1H -NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 2.64-2.90 (5H, m); 2.97-3.07 (1H, m); 3.41 (1H, dd, $J = 3.8, 14.3$ Hz); 3.52-3.60 (1H, m); 3.89 (1H, t, $J = 5.1$ Hz); 3.96-4.03 (2H, m); 4.03-4.09 (1H, m); 4.38 (1H, m); 5.94 (1H, d, $J = 5.2$ Hz); 6.16 (1H, d, $J = 5.5$ Hz); 6.87 (1H, d, $J = 9.3$ Hz); 6.95-7.05 (1H, m); 7.05-7.10 (1H, m); 7.12 (1H, s); 7.14-7.31 (10H, m); 7.35 (1H, d, $J = 8.1$ Hz); 7.46 (1H, d, $J = 7.9$ Hz); 7.65 (1H, bs); 7.87 (1H, bs); 7.95 (1H, d, $J = 3.7$ Hz); 10.87 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

MS: $m/z = 598, MH^+$.

Con procedure analoghe a quelle descritte negli Esempi 32 e 33 sono stati preparati:

ESEMPIO 34: ciclo{Suc[(1S,2S)-1,2-diidrossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-



(composto di formula generale I in cui $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{idrossi}$, C-R₄ e C-R₅ hanno configurazione S e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: $m/z = 598$, MH^+ .

ESEMPIO 35: ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[NH-CH₂-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{acetilossi}$, C-R₄ e C-R₅ hanno configurazione R, R₃ è un idrogeno e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: $m/z = 592$, MH^+ .

ESEMPIO 36: ciclo{Suc[(1S,2S)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui $\text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{acetilossi}$, C-R₄ e C-R₅ hanno configurazione S, e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

MS: $m/z = 682$, MH^+ .

ESEMPIO 37: ciclo(Trp-Phe-D-b-HPhe-L-b-HCys(b-D-Gal))

(composto di formula generale I in cui R_4 è b-D-Gal-S-CH₂, $\text{X}_3 = \text{-NH-CO-}$ e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

a) H-Trp-Phe-OtBu

A 3.6 g (16.3 mmoli) di (S)-Fenilalanina t-butilestere in 100 ml DMF anidra si aggiungono in successione N-benzilossicarbonil-(S)-triptofano (5.5 g, 16.3 mmoli), 1-idrossibenzotriazolo (6.61 g, 48.9 mmoli) e EDCI.HCl (3.22 g, 16.8 mmoli). Si agita per 20 ore a

temperatura ambiente e si ripartisce la miscela di reazione fra etile acetato e acqua (100/100 ml). Si separano le due fasi, si estrae ancora con etile acetato e si lava la fase organica con acqua, potassio bisolfato 5% aq. e sodio bicarbonato aq. 5%. Si essicca su sodio solfato, si evapora il solvente sotto vuoto ottenendo un olio che solidifica per trattamento con una miscela 1:1 v/v di etere di petrolio 40-60° e etere etilico. Il solvente viene evaporato, e il residuo solido lavato nuovamente con etere di petrolio, filtrato e essiccato sotto vuoto a dare 7.85 g di prodotto solido bianco, p. f. 126-129°C. Il prodotto viene sciolto in 110 ml di metanolo in presenza di 160 mg di Pd/C al 10 %. La soluzione è idrogenata per 5 ore sotto agitazione magnetica a pressione e temperatura ambiente; si filtra e si porta a secco, ottenendo un olio che trattato alcune volte con etere etilico dà un solido bianco schiumoso del peso di 5.65 g.

HPLC: tR = 10.5 min (colonna Symmetry C18 (5 mm, 100Å, 150 x 3.9 mm); MeCN + 0.1% TFA / H₂O + 0.1% TFA, 20/80 > 80/20 in 20'; flusso = 1 ml/min, I = 220, 270 nm).

b) Boc-b-HCys(b-D-Gal(Ac)₄)-OH

2.8 g (12.4 mmoli) di S-benzil-b-omocisteina, preparata come descritto in: K. Balenovic, D. Fies *J. Org. Chem.* **17** (1952), 347-349, sono sospesi in 60 ml di butanolo; alla sospensione, riscaldata all'ebollizione, si aggiungono a piccole porzioni 2.8 g di sodio. La miscela viene scaldata a riflusso fino a che tutto il sodio è passato in soluzione, raffreddata poi a temperatura ambiente e estratta per tre volte con acqua. La fase acquosa, raffreddata in un bagno a ghiaccio e



agitata vigorosamente, viene neutralizzata e filtrata. Il filtrato viene ossidato in corrente d'aria, in presenza di FeCl_3 catalitico, come descritto in W. I. Patterson, V. du Vigneaud *J. Biol. Chem.* **111** (1935), 393-398. Si ottengono 1.1 g di b-omocistina, che viene trattata con t-butoxicarbonilazide in DMF acquosa in presenza di idrossido di sodio come descritto in J.J. Ferraro, *Biochem. Prep.* (1971), **13**, 39-41, ottenendo 1.63 g di bis-N-Boc-b-omocistina, $(\text{Boc-b-HCys-OH})_2$. Il prodotto sciolto in 50 ml di tetraidrofurano-acqua 9:1 v/v e trattato con 450 mg di trietilfosfina, come descritto in F. Urpi, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **38** (1986), 4623, ottenendo 1.50 g di Boc-b-omocisteina (Boc-b-HCys-OH). Il prodotto di reazione viene sciolto in 50 ml di tetraidrofurano e trattato con 306 mg di sodio idruro, poi con 2.62 g di 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galattopiranosil bromuro, come descritto in M. Gerz et al. *Angew. Chem.* **32** (1993), 269-271. Si ottengono 2.16 g di N-Boc S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-b-D-galattopiranosil)-b-omocisteina. MS (LC-MS, ioni positivi): 566 (MH^+).

c) Boc-b-HCys(b-D-Gal(Ac)₄)-Trp-Phe-OtBu

A 1 g (1.77 mmoli) di N-Boc S-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-b-D-galattopiranosil)-b-omocisteina in 50 ml di DMF anidra, si aggiungono 720 mg di 1-idrossibenzotriazolo (5.3 mmoli), 370 mg di EDCI.HCl (1.93 mmoli) e 720 mg di H-Trp-Phe-OtBu. La soluzione è lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte; si concentra a piccolo volume, si diluisce con etile acetato, e si lava con acido citrico 10% poi con NaHCO_3 5% e infine con acqua. La fase organica, essiccata su sodio solfato, viene filtrata e portata a secco ottenendo un

prodotto solido del peso di 1.27 g, MS (LC-MS, ioni positivi): 955 (MH⁺).

d) Boc-D-b-HPhe-b-HCys(b-D-Gal(Ac)₄)-Trp-Phe-OtBu

Il prodotto dell'esempio 37c viene sciolto nella minima quantità di diclorometano e la soluzione raffreddata a 0°C. Si aggiungono, ad intervalli nel corso di 4 ore sotto agitazione alla stessa temperatura, 1.2 ml di HCl 4 M in diossano. Si mantiene per 24 ore a 5°C. Si concentra sotto vuoto. Si tratta il residuo con NaHCO₃ 5%, si estrae con etile acetato e si lava più volte con acqua. Si essicca su sodio solfato e si porta a secco, ottenendo un prodotto solido che pesa 680 mg. MS (LC-MS, ioni positivi): 855 (MH⁺). Il prodotto viene aggiunto ad una soluzione in 40 ml di DMF anidra di 325 mg di 1-idrossibenzotriazolo (2.4 mmoli), 175 mg di EDCI.HCl (0.91 mmoli) e 270 mg di N-Boc-D-b-omofenilalanina (Boc-D-b-HPhe-OH, preparata come descritto in M. A. Ondetti, S. L. Engel *J. Med. Chem.* **18** (1975), 761). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per una notte; si concentra a piccolo volume, si diluisce con etile acetato, e si lava con acido citrico 10% poi con NaHCO₃ 5% e infine con acqua. La fase organica, essiccata su sodio solfato, viene filtrata e portata a secco ottenendo un prodotto solido del peso di 648 mg, MS (LC-MS, ioni positivi): 1116 (MH⁺).

e) ciclo(Trp-Phe-D-b-HPhe-L-b-HCys(b-D-Gal))

Il prodotto dell'esempio 37d) viene aggiunto a piccole porzioni ad una soluzione formata da 10 ml di acido trifluoroacetico e 170 µl di 1,2-etanditiolo; si agita per un'ora a temperatura ambiente. Dopo

evaporazione sotto vuoto si ottiene un olio che viene trattato alcune volte con etere etilico. Il residuo semisolido ottenuto viene sciolto in 30 ml di DMF anidra, si aggiungono 0.11 ml di N-etildiisopropilammina, 240 mg di 1-idrossibenzotriazolo (1.78 mmoli) e 130 mg di EDCI.HCl (0.68 mmoli). Si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 24 ore; si concentra a piccolo volume, si diluisce con etile acetato, e si lava con acido citrico 10% poi con NaHCO₃ 5% e infine con acqua. La fase organica, essiccata su sodio solfato, viene filtrata e portata a secco ottenendo un prodotto che pesa 305 mg, MS (LC-MS, ioni positivi): 942 (MH⁺). Il prodotto viene sciolto in metanolo anidro (250 ml). Si aggiunge una soluzione di metossido di sodio in metanolo (1.5 ml di una soluzione contenente 5 g/l di sodio in metanolo) e si agita fino a completamento della reazione (ca. 2 ore), controllando per HPLC. A fine reazione si evapora il solvente e si purifica il residuo per HPLC preparativo (colonna: DeltaPak RP-18, 15 μ , 100Å, 19 x 300 mm; flusso: 20 ml/min; H₂O/CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da 10% a 90% CH₃CN) ottenendo 168 mg del prodotto voluto. MS (LC-MS, ioni positivi): 774 (MH⁺).

ESEMPIO 38: ciclo{Suc[1-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}.

(composto di formula generale I in cui X₄ = -CO-NH- e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto dell' esempio 37)

a) Boc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH₂]

420 mg (1.47 mmoli) di (R)-1-benzilossicarbonil-3-fenil-propan-1,2-diammina, 400 mg (1.51 mmoli) di N-Boc-fenilalanina e 610 mg (4.49

mmoli) 1-idrossibenzotriazolo vengono sciolti sotto azoto in 20 ml di THF anidro. Si raffredda a 0°C, si aggiungono 290 mg (1.52 mmoli) di EDCI.HCl e si agita per 24 h, lasciando tornare a temperatura ambiente. Si evapora il solvente, si riprende il residuo con etile acetato lavando con una soluzione acquosa satura di NaCl, con NaHCO₃ aq. saturo, con acido citrico 10%. Si essicca su solfato di sodio e si evapora, ottenendo 740 mg di prodotto solido bianco, che viene sciolto in 20 ml di cloruro di metilene e 4 ml di acido trifluoroacetico. Dopo un'ora si evapora il solvente, si ridiscioglie il residuo in cloruro di metilene e si lava più volte con NaHCO₃ aq. saturo. Si essicca su solfato di sodio e si evapora il solvente sotto vuoto, ottenendo 570 mg di prodotto solido bianco che viene sciolto in 25 ml THF anidro. Si aggiungono 425 mg di Boc-triptofano e 540 mg di 1-idrossibenzotriazolo. Si raffredda a 0°C, si aggiungono 275 mg di EDCI.HCl e si agita per 24 h, lasciando tornare a temperatura ambiente. Si aggiungono lentamente, sotto agitazione, 75 ml di acqua. Si filtra sotto vuoto il prodotto solido ottenuto, lavandolo sul filtro con acqua. Si ottengono, dopo essiccamento sotto vuoto in presenza di cloruro di calcio, 895 mg di prodotto solido bianco. Il prodotto viene sciolto in 10 ml di DMF e 50 ml di metanolo. Si aggiungono 250 mg di Pd/C 10% e si idrogena per circa 24 ore. Si filtra, si evapora il solvente e si solidifica il residuo oleoso ottenuto per addizione di etere etilico a freddo. Cristallizzando da etile acetato e etanolo si ottengono 690 mg di prodotto solido bianco. MS (LC-MS, ioni positivi): 584 (MH⁺).

b) acido 2-(b-D-tetraacetilgalattosil)tiometilsuccinico 4-allil estere



3.64 g dell'anidride dell'acido S-acetil tioitamalico (anidride 3-(acetiltiometil)succinica, preparata da anidride itaconica e acido tiolacetico come descritto in I. M. Klotz et al. Biochim. Biophys. Acta **100** (1965), 104) sono sciolti in alcol allilico e la soluzione lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 5 giorni. L'alcol allilico in eccesso viene allontanato quasi totalmente per evaporazione sotto vuoto; il residuo, dopo aggiunta di etere di petrolio, viene posto in frigorifero per una notte. Ripetute cristallizzazioni a freddo danno 1.67 g di acido 2-acetiltiometilsuccinico 4-allil estere. Concentrando le acque madri si recuperano 0.86 g dell'isomero acido 2-acetiltiometilsuccinico 1-allil estere. L'acido 2-acetiltiometilsuccinico 4-allil estere (1.67 g) viene sciolto sotto azoto in NaOH 0.2N. Dopo 5 minuti la soluzione viene acidificata con acido solforico, ossidata con iodio e estratta con etile acetato, come descritto in L. Zervas et al. J. Am. Chem. Soc. **85** (1963), 1337. Si lava con acqua fino a neutralità, si essicca su sodio solfato e si evapora, ottenendo 0.62 g di acido 2-(3-allilossicarbonil-2-carbossi-propildisulfanilmetil)succinico 4-allil estere. Il prodotto grezzo viene trattato con trietilfosfina in tetraidrofurano-acqua, poi con sodio idruro e 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galattopiranosil bromuro, come descritto nell'Esempio 36b per Boc-b-omocisteina, ottenendo 0.9 g di acido 2-(β -D-tetraacetilgalattosil)tiometilsuccinico 4-allil estere, MS (LC-MS, ioni positivi): 535 (MH^+).

c) ciclo{Suc[1-(β -D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}.

975 mg (1.67 mmoli) di Boc-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-

CH₂NH₂] (Esempio 38a), 0.9 g di acido 2-(b-D-tetraacetil-galattosil)tiometilsuccinico 4-allil estere (1.67 mmoli; Esempio 38b) e 677 mg (5.0 mmoli) 1-idrossibenzotriazolo vengono sciolti sotto azoto in 25 ml di THF anidro. Si raffredda a 0°C, si aggiungono 330 mg (1.72 mmoli) di EDCI.HCl e si agita per 24 h, lasciando tornare a temperatura ambiente. Si evapora il solvente, si riprende il residuo con etile acetato lavando con una soluzione acquosa satura di NaCl, con NaHCO₃ aq. saturo, con acido citrico 10%. Si essicca su solfato di sodio e si evapora, ottenendo 1.43 g di solido bianco, MS (LC-MS, ioni positivi): 1100 (MH⁺).

Il prodotto viene sciolto a temperatura ambiente in 250 ml THF. Si aggiungono 520 mg di Pd(dba)₂ (1.30 moli) e 513 mg di trifenilfosfina (1.95 mmoli). Dopo 5' si aggiungono 110 ml di acido acetico glaciale (1.95 mmoli) e si agita alla stessa temperatura fino a scomparsa del prodotto di partenza (TLC CH₂Cl₂/CH₃OH 10:1 v/v). Si evapora il solvente, si riprende il residuo con etere etilico e si filtra il solido ottenuto sotto azoto, lavandolo più volte sul filtro con etere etilico e essiccandolo sotto vuoto. Si ottengono 798 mg di prodotto solido bianco, MS (LC-MS, ioni positivi): 1060 (MH⁺). Il prodotto viene sciolto in 25 ml di cloruro di metilene e 5 ml di acido trifluoroacetico. Dopo un'ora si evapora il solvente, si ridiscioglie il residuo in etile acetato e si lava più volte con NaHCO₃ aq. saturo. Si essicca su solfato di sodio e si evapora il solvente sotto vuoto, ottenendo 624 mg di prodotto solido bianco, MS (LC-MS, ioni positivi): 960 (MH⁺). Il prodotto viene sciolto sotto azoto in DMF anidra. Si aggiungono 265 mg (1.95 mmoli)

di 1-idrossibenzotriazolo. Si raffredda a 0°C, si aggiungono 125 mg (0.65 mmoli) di EDCI.HCl e si agita per 24 h, lasciando tornare a temperatura ambiente. Si evapora il solvente, si riprende il residuo con etile acetato lavando con una soluzione acquosa satura di NaCl, con NaHCO₃ aq. saturo, con acido citrico 10%. La fase organica, essiccata su sodio solfato, viene filtrata e portata a secco ottenendo un prodotto solido bianco che pesa 337 mg. MS (LC-MS, ioni positivi): 942 (MH⁺).

Il prodotto viene sciolto in metanolo anidro (300 ml). Si aggiunge una soluzione di metossido di sodio in metanolo (1.66 ml di una soluzione contenente 5 g/l di sodio in metanolo) e si agita fino a completamento della reazione (ca. 2 ore), controllando per HPLC. A fine reazione si evapora il solvente. I due prodotti epimeri vengono separati per HPLC preparativo (colonna: DeltaPak RP-18, 15µ, 100Å, 19 x 300 mm; flusso: 20 ml/min; H₂O/CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da 10% a 90% CH₃CN) ottenendo i due prodotti:

ciclo{Suc[1(R)-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}, tR = 12.3 min, MS (LC-MS, ioni positivi): 774 (MH⁺).

ciclo{Suc[1(S)-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}, tR = 14.1 min, MS (LC-MS, ioni positivi): 774 (MH⁺).

ESEMPIO 39: ciclo{Suc[2-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₅ è b-D-Gal-S-CH₂, R₄ è idrogeno e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

Con la stessa procedura descritta nell'Esempio 37, ma utilizzando il monoallilestere isomero [acido 2-(2-allilossicarbonil-3-carbossi-propil-

disulfanilmetil)succinico 1-ailil estere] si ottengono i due composti epimeri:

ciclo{Suc[2(R)-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}}, MS (LC-MS, ioni positivi): 942 (MH⁺).

ciclo{Suc[2(S)-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}}, MS (LC-MS, ioni positivi): 942 (MH⁺).

ESEMPIO 40: ciclo{Suc[1-(R)-cianometilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è cianometilammino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A)

A 50 mg di ciclo{Suc[1-(R)-amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}}, preparato come descritto per l' isomero composto A, sciolti in 1 ml di DMF, si aggiungono 12 µl di TEA e 6,5 µl di cloroacetonitrile; si aggiungono 15 mg di NaI e si agita per circa 16 ore a temperatura ambiente. Si filtra e si purifica per HPLC preparativo (colonna: Symmetry RP 18, 7 µ, 100 Å, 300 x 19 mm; flusso 15 ml/min; λ = 220, 270 nm; fase mobile: A= H₂O + 0.1% TFA, B = CH₃CN + 0.1% TFA, gradiente da A:B = 25:75 a A:B = 15:85 in 120 min).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2.34 (1H, dd, J = 7.4, 13.6 Hz); 2.71-2.84 (5H, m); 2.91 (1H, dd, J = 4.3, 13.6 Hz); 3.16-3.27 (2H, m); 3.27-3.60 (m, sovrapposto al segnale dell'acqua); 3.66 e 3.74 (2H, ABq, J = 17.5 Hz); 3.96-4.11 (1H, m); 4.11-4.27 (2H, m); 6.77 (1H, d, J = 9.0 Hz); 6.98 (1H, m); 7.03-7.10 (2H, m); 7.14-7.21 (3H, m) 7.21-7.30 (5H, m); 7.34 (1H, d, J = 8.1 Hz); 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz); 7.64 (1H, bs);



7.88 (1H, bs); 8.75 (1H, d, J = 4.9 Hz); 10.83 (1H, d, J = 1.6 Hz).

MS: m/z = 620, MH⁺.

ESEMPIO 41: ciclo{Suc[1-(S)-N-metil-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è N-metil-4-metilbenzen-solfonilamino e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto

A)

MS: m/z = 749, MH⁺.

ESEMPIO 42: ciclo{Suc[1-(R)-(4-tetraidrotiopirani)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

(composto di formula generale I in cui R₄ è (4-tetraidrotiopirani)amino, C-R₄ ha configurazione R e gli altri sostituenti sono come descritto per il composto A) MS: m/z = 681, MH⁺.

Abbreviazioni:

Per la nomenclatura e le abbreviazioni degli amminoacidi si fa riferimento alle raccomandazioni della IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (Eur. J. Biochem. 1984, 138, 9); gli amminoacidi si intendono nella configurazione S se non altrimenti specificato.

Le altre abbreviazioni usate sono:

aq. = soluzione aquosa; Bzl = benzile; EDCI = 1-(3-dimetilamminopropil)3-etilcarbodiimide; Gal = galattosio; (S)-b-HCys-OH = (S)-b-omocisteina, ((S) H₂N-CH(CH₂SH)-CH₂COOH); PyBOP = benzotriazol-1-il-ossi-tris-pirrolidino-fosfonio esafluorofosfato; TEA = trietilammina; TFA = acido trifluoroacetico; Z = Cbz = N-

benzilossicarbonil, BOC = tert-butoxicarbonil; -Suc- = succinil; DIEA = N,N-diisopropiletilammina; DMF = N,N-dimetilformammide; NKA = neurochinina A; HOBt = 1-idrossibenzotriazolo. La numerazione dei sostituenti sul gruppo succinico è come segue:

-Suc(1-NH₂)- = -CO-CH(NH₂)-CH₂-CO-;

-Suc(2-NH₂)- = -CO-CH₂-CH(NH₂)-CO-

Attività biologica

I composti descritti nella presente invenzione agiscono come antagonisti al recettore NK-2 delle tachichinine. L'attività biologica è stata valutata in due test funzionali in vitro, usando arteria polmonare di coniglio (RPA) e trachea di criceto (HT), secondo i metodi descritti da Maggi C.A. et al. Br. J. Pharmacol. 1990, 100, 588 e D'Orleans-Juste P. et al. Eur. J. Pharmacol. 1986, 125, 37. L'affinità dei composti per il recettore NK-2 umano è stata valutata in un test di binding utilizzando membrane di cellule CHO (Chinese hamster ovary) transfettate con il recettore NK-2 di ileo umano ed il radioligando [¹²⁵I]NKA (Amersham, attività aspecifica 2000 Ci/mmol) alla concentrazione di 100 pM in studi di competizione. Le sostanze in esame sono state testate in un range di concentrazione da 0.01 nM a 10mM. Al termine dell'incubazione (30 min., 20°C) i campioni sono stati filtrati su filtri Whatman GF/B impiegando il sistema di filtrazione automatico Brandel. La radioattività è stata determinata usando un gamma-counter (Cobra, Canberra Packard).

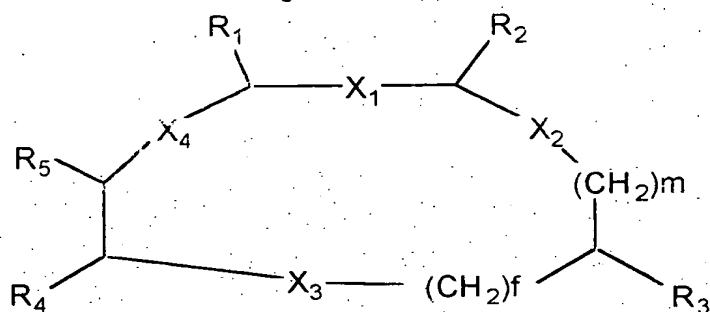
I dati derivati dagli studi funzionali sono stati espressi come pA₂ (Arunlakshana O. and Schild H.O., Br. J. Pharmacol. Chemother.

1959, 14, 45) e quelli dagli studi di binding come pK_i ($-\log K_i$ calcolata con il programma LIGAND: Munson P.J. et al. Anal. Biochem. 1980, 107, 220).

I composti dell'invenzione si sono dimostrati attivi nel test di cui sopra, con valori di pA_2 tra 5 e 9 e di pK_i fra 5 e 10

Rivendicazioni

1. Composti monociclici aventi formula generale (I)



(I)

in cui :

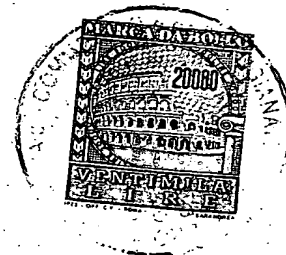
X_1 , X_2 , X_3 , X_4 possono essere uguali o diversi tra loro e rappresentano un gruppo scelto tra $-\text{CONR}-$, $-\text{NRCO}-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{CH}_2-$ ove R è H o un C₁₋₃ alchile o benzile;

f, m, uguali o diversi tra loro, rappresentano un numero scelto tra 0, 1 o 2;

R_1 ed R_2 , uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo $-(\text{CH}_2)_r - \text{Ar}$ dove $r = 0, 1, 2$ e dove Ar è un gruppo aromatico scelto tra benzene, naftalene, tiofene, benzotiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, eventualmente sostituito fino a 2 residui scelti tra C₁₋₃ alchilici o alogenoalchilici, C₁₋₃ alcossilici, C₂₋₄ ammino alcossilici, alogeni, OH, NH₂, NR₆R₇, dove R₆ ed R₇ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno o C₁₋₃ alchilico;

R_3 rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno
- gruppi alchilici lineari o ramificati di formula $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ con $n = 1-5$,



gruppi cicloalchilici o alchilcicloalchilici di formula C_nH_{2n-1} con $n = 5-9$,

- gruppi $(CH_2)_r-Ar_1$ dove $r = 0, 1, 2$ e dove Ar_1 è un gruppo aromatico scelto tra benzene, naftalene, tiofene, benzotiofene, piridina, chinolina, indolo, furano, benzofurano, tiazolo, benzotiazolo, imidazolo, benzoimidazolo, eventualmente sostituito fino a 2 residui scelti tra C1-3 alchilici o alogenoalchilici, C1-3 alcossilici o ammino alcossilici, alogeni, OH, NH_2 , NR_6R_7 dove R_6 ed R_7 possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno o C1-3 alchilico;

uno dei gruppi R_4 ed R_5 è idrogeno mentre l'altro è scelto nel gruppo costituito da:

- $NR_{18}SO_2R_8$, dove R_{18} è un gruppo H oppure un gruppo C1-3 alchile ed R_8 rappresenta un gruppo C1-3 alchile, fenile, fenile sostituito con un gruppo C1-3 alchile,

- NR_9R_{10} , dove R_9 ed R_{10} possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno, tetraidropiranil, tetraidrotiopiranil eventualmente mono o diossigenato sull'atomo di zolfo, pirrolidil, piperidil, pirrolidil eventualmente N-sostituito con un gruppo C1-3 alchile o C1-3 acile, piperidil eventualmente N-sostituito con un gruppo C1-3 alchile o C1-3 acile, $(CH_2)_g-R_{11}$ in cui g può essere 1,2,3 ed R_{11} rappresenta un gruppo scelto fra CN, morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperidine N-sostituite con C1-3 alchili, piperazine N-sostituite con un gruppo C1-3 alchile o C1-3 acile o metansolfonile o tostile, o un eterociclo aromatico scelto fra furano, tiofene, piridina, pirrolo, indolo, tiazolo, oppure R_9 e R_{10} , uniti tra loro, formano con

l'atomo di azoto cui sono legati, un anello piperazinico eventualmente sostituito sull' azoto in 4 con un gruppo C₁₋₃ acile, metansolfonile o tostile considerando che R₉ e R₁₀ non possono essere contemporaneamente idrogeno.

- N(R₁₂)COR₁₃ in cui R₁₂ è idrogeno oppure un gruppo C₁₋₃ alchile, ed R₁₃ è scelto nel gruppo C₁₋₁₀ alchile; fenile eventualmente sostituito fino a 3 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F, Br, NH₂, OCH₃; piridina eventualmente sostituita fino a 2 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F, Br, NH₂, OCH₃; piridazina o pirazina eventualmente sostituite fino a 2 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F, Br, NH₂, OCH₃; o (CH₂)_h-R₁₄ in cui h può essere 1,2,3 e R₁₄ rappresenta un gruppo scelto fra guanidina, morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperazina N-sostituita con C₁₋₃ alchile, teofillina, tetrazolo, 5-mercapto-tetrazolo, carbossimetilossi,

- CON(R₁₅)₂ in cui R₁₅ rappresenta una catena alchilica C₁₋₆, lineare o ciclica, contenente uno o più gruppi polari scelti nel gruppo OH, NH₂,

- (CH₂)_q-S-R₁₆ in cui q può essere 0,1,2 ed R₁₆ rappresenta un gruppo mono o di-glicosidico eventualmente protetto con uno o più gruppi C₁₋₃ acilici o sostituito con gruppi amminici o C₁₋₃ acilamminici, oppure:

R₄ ed R₅, uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo OR₁₇ in cui R₁₇ è scelto fra H o un gruppo C₂₋₃ acile;

come singoli enantiomeri o come miscele di diastereomerio come sali di acidi inorganici o organici farmacologicamente accettabili.

2. Composti, secondo la rivendicazione 1 in cui:

f ed m, uguali o diversi tra loro, sono 0 od 1;

R è H o metile

R₁ ed R₂, uguali o diversi tra loro, rappresentano:

- la catena laterale di un amminoacido naturale scelto fra triptofano, fenil alanina, tirosina,

-o la catena laterale di un ammino acido non naturale scelto nel gruppo:

triptofano e fenil alanine mono o disostituiti con residui scelti tra C₁-3 alchilici o alogenoalchilici, C₁-3 alcossilici o ammino alcossilici, alogeni, OH, NH₂, NR₆R₇, dove R₆ ed R₇ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno o C₁-3 alchilico; alfa-naftilalanina; beta-naftilalanina;

R₃ rappresenta un gruppo scelto tra:

- idrogeno

- gruppi alchilici lineari o ramificati di formula C_nH_{2n+1} con n = 1-5,

- gruppi CH₂-Ar₁ dove Ar₁ è un gruppo aromatico scelto tra : alfa naftile, beta naftile, fenile, fenile sostituiti fino a 2 residui scelti tra C₁-3 alchilici o alogenoalchilici, C₁-3 alcossilici, alogeni, OH, NH₂;

uno dei gruppi R₄ ed R₅ è idrogeno mentre l'altro è scelto nel gruppo costituito da:

- NR₁₈SO₂R₈, dove R₁₈ è scelto fra H o metile ed R₈ rappresenta un gruppo metile, fenile, tolile,

- NR₉R₁₀, dove R₉ ed R₁₀ possono essere uguali o diversi e rappresentano un gruppo idrogeno, tetraidropiran-4-il,

tetraidrotiopiran-4-il, 1-ossido-tetraidrotiopiran-4-il, 1,1-diossido-tetraidrotiopiran-4-il, piperidin-4-il, N-metil-piperidin-4-il, $(CH_2)_g-R_{11}$ in cui g può essere 1 o 2 e R_{11} rappresenta un gruppo scelto fra CN, morfolino, pirrolidina, piperidina, piperazina, piperidine N-sostituite con C1-3 alchili, piperazine N-sostituite con un gruppo C1-3 alchile o C2-3 acile o metansolfonile o tosile, o un eterociclo aromatico scelto fra furano, tiofene, pirrolo, indolo; oppure NR_9R_{10} congiuntamente rappresentano un anello piperazinico eventualmente sostituito sull'azoto in 4 con un gruppo metansolfonile, considerando che R_9 ed R_{10} non possono essere contemporaneamente idrogeno;

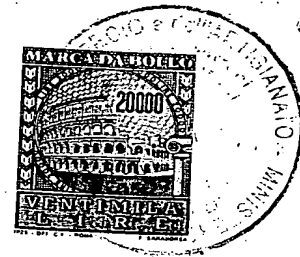
- $N(R_{12})COR_{13}$ in cui R_{12} è idrogeno oppure un gruppo C1-3 alchile, ed R_{13} è scelto nel gruppo nonano; fenile eventualmente sostituito fino a 3 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, guanidino, Cl, F; piridina eventualmente sostituita fino a 2 gruppi uguali o diversi fra loro scelti fra OH, Cl, F, ; piridazina o pirazina eventualmente sostituite con un gruppo scelto fra OH, Cl, F, NH_2 ; o $(CH_2)-R_{14}$ in cui R_{14} rappresenta un gruppo scelto fra guanidina, morfolina, teofillina, tetrazolo, 5-mercapto-tetrazolo, carbossimetilossi,

- $CON(R_{15})_2$ in cui R_{15} rappresenta un gruppo idrossietile,

- $(CH_2)-S-R_{16}$ in cui R_{16} rappresenta un gruppo mono glicosidico scelto nella serie dei D o L pentosi o esosi quali ribosio, arabinosio, glucosio, galattosio;

oppure

R_4 ed R_5 , uguali o diversi tra loro, rappresentano un gruppo OR_{17} in cui R_{17} rappresenta H o un gruppo acetile.



3. Composti secondo la rivendicazione 2 in cui:

- R1 è la catena laterale dell' amminoacido naturale triptofano ,
- R2 è la catena laterale dell' amminoacido naturale fenilalanina ed
- R3 è scelto fra idrogeno o benzile

e gli altri sostituenti sono come sopra definiti.

4. Composti secondo le rivendicazioni da 1 a 3 come qui di seguito indicati:

- i) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{S})\text{-metansolfonilamino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- ii) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{R})\text{-metansolfonilamino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- iii) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{S})\text{-(4-metilbenzen)solfonilamino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- iv) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{R})\text{-(4-metilbenzen)solfonilamino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- v) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{S})\text{-[bis(2-(4-morfolino)etil)-amino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- vi) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{R})\text{-[bis(2-(4-morfolino)etil)-amino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- vii) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{S})\text{-(2-(4-morfolino)etilamino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- viii) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{R})\text{-(2-(4-morfolino)etilamino}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$
- ix) $\text{ciclo}\{\text{Suc}[1-(\text{R})\text{-(piperazin-1-il)}]\text{-Trp-Phe-}[(\text{R})\text{-NH-CH}(\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5)\text{-CH}_2\text{NH}]\}$

- x) ciclo{Suc[1-(S)-(piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xi) ciclo{Suc[1-(R)-(4-metansolfonil-piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xii) ciclo{Suc[1-(S)-(4-metansolfonil-piperazin-1-il)]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xiii) ciclo{Suc[1-(R)-(2-furilmetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xiv) ciclo{Suc[1-(R)-(4-tetraidropiraniil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xv) ciclo{Suc[1-(R)-(1-metil-piperidin-4-il)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xvi) ciclo{Suc[1-(S)-(2-guanidinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xvii) ciclo{Suc[1-(S)-2-(4-morfolinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xviii) ciclo{Suc[1-(R)-2-(4-morfolinoacetil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xix) ciclo{Suc[1-(R)-(4-guanidinobenzoil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xx) ciclo{Suc[1-(S)-decanoilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xxi) ciclo{Suc[1-(S)-(2-tetrazol-1-il)acetilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}
- xxii) ciclo{Suc[1-(S)-(2-(5-mercapto-tetrazol-1-il)acetilamino)-Trp-Phe-

[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]

xxiii) ciclo{Suc[1-(S)-(3,4,5-triidrossi)benzoilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxiv) ciclo{Suc[1-(S)-(2,6-diidrossipiridin-4-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxv) ciclo{Suc[1-(S)-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxvi) ciclo{Suc[1-(R)-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxvii) ciclo{Suc[1-(S)-N-metil-N-(6-oxo-1,6-diidropiridazin-3-carbonil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxviii) ciclo{Suc[1-(S)-[2-(1,3-dimetil-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetraidropurin-7-il)-acetilamino]]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxix) ciclo{Suc[1-(R)-carbrossimetilossicarbonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxx) ciclo{Suc[1-(S)-(N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxxi) ciclo{Suc[1-(R)-(N,N-bis-(2-idrossietil)aminocarbonil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxxii) ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxxiii) ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diidrossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxxiv) ciclo{Suc[(1S,2S)-1,2-diidrossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]]}

xxxv) ciclo{Suc[(1R,2R)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[NH-CH₂-CH₂NH]}

xxxvi) ciclo{Suc[(1S,2S)-1,2-diacetossi]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxxvii) ciclo(Trp-Phe-D-b-HPhe-L-b-HCys(b-D-Gal))

xxxviii) ciclo{Suc[1-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xxxix) ciclo{Suc[2-(b-D-Gal)tiometil]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xl) ciclo{Suc[1-(R)-cianometilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xli) ciclo{Suc[1-(S)-N-metil-(4-metilbenzen)solfonilamino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}

xlii) ciclo{Suc[1-(R)-(4-tetraidrotiopiranil)amino]-Trp-Phe-[(R)-NH-CH(CH₂-C₆H₅)-CH₂NH]}.

5. Composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1 in combinazione con farmaceuticamente accettabili carriers o eccipienti.

6. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 5 per uso come antagonisti delle tachichinine.

7. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 6 per uso come antagonisti sul recettore umano NK-2.

8. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7 per uso nel trattamento della componente broncospastica dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali o gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali.



9. Uso di un composto secondo la rivendicazione 1 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili come antagonisti delle tachichinine.
10. Uso secondo la rivendicazione 9 in cui la composizione è NK-2 antagonista.
11. Uso secondo le rivendicazioni 9 e 10 per il trattamento della componente broncospastica dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali o gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali.
12. Metodo per il trattamento della componente broncospastica dell' asma, della tosse, delle irritazioni polmonari, gli spasmi intestinali o gli spasmi locali della vescica e dell'uretere durante cistiti, infezioni e coliche renali in cui si somministrano al paziente quantità comprese fra 0,1 e 10 mg/kg di peso corporeo di principio attivo costituito da prodotti di formula (I) secondo la rivendicazione 1.

Firenze, 5 Agosto 1998

p. Menarini Ricerche S.p.A

Il Mandatario

Dr. Livio Brighenti

della NOTARBARTOLO & GERVASI SpA



UFFICIO PROVINCIALE DELL'INDUSTRIA
DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
FIRENZE
Ufficio Brevetti
Il Funzionario